Lane Medical Library
JUL 25 1939
LIBRARY

Aus den Städtischen Krankenanstalten Bad-Nauheim.
(Chefarzt Prof. Dr. med. W. Lueg.)
Abteilung Krankenhaus.

Über einen Fall von paroxysmaler Kälte-Hämoglobinurie.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Heinrich Nicol

aus Erlangen.

Gießen 1938.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Aus den Städtischen Krankenanstalten Bad-Nauheim.
(Chefarzt Prof. Dr. med. W. Lueg.)
Abteilung Krankenhaus.

Über einen Fall von paroxysmaler Kälte-Hämoglobinurie.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Heinrich Nicol

aus Erlangen.

Gießen 1938.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Prof. Dr. med. Anthony.

Unter paroxysmaler Hämoglobinurie versteht man ein in Anfällen auftretendes Blutfarbstoffharnen bei Individuen, die scheinbar gesund sind und außerhalb der Paroxysmen klinisch meist keinerlei Anzeichen einer Erkrankung bieten und auch subjektiv keineswegs über eine Störung des Allgemeinbefindens klagen (nach Schellong).

Nach den auslösenden Ursachen hat man verschiedene Arten zu unterscheiden gelernt. Erwähnt seien die Marschhämoglobinurie, bei der es anfallsweise, z. B. durch längeres Marschieren oder forcierte Muskelarbeit, abhängig von einer lordotischen Haltung der Lendenwirbelsäule, zur Entleerung rotgefärbten Urins kommt. Bezüglich des auslösenden Momentes zeigt sie somit Verwandtschaft mit der orthostatischen Albuminurie, mit der sie wahrscheinlich auch im Wesen übereinstimmt und von der sie nur graduell verschieden zu sein scheint, indem es über die Eiweißausscheidung hinaus auch noch zur Hämoglobinausschwemmung kommt. Die pathogenetischen Zusammenhänge sind jedoch noch unbekannt. Bei der Myohämoglobinurie soll das wirksame lysierende Agens aus den Muskeln stammen. Beschrieben wurden auch Fälle sog. Arbeits- und Reithämoglobinurie. Als Kuriosität sei die paralytische Hämoglobinurie erwähnt, bei der Muskelatrophien mit Muskelschmerzen und Schwinden der Reflexe, Lebertumor und Eosinopenie beobachtet wurden. Bis jetzt sind nur etwa 3 bis 4 Fälle mitgeteilt worden, u. a. von Meyer-Betz und Fr. Paul. Enneking beschrieb eine „neue Form intermittierender Hämoglobinurie", die er Hämoglobinuria paroxysmalis nocturna nennt, da sie nur nachts auftrete. Einen eben solchen Fall publizierten O. Scheel und E. B. Salen.

Die bedeutendste von allen ist die paroxysmale Hämoglobinurie e frigore, die zwar an sich relativ selten vorkommt, die aber, seitdem man sie als Krankheit sui generis erkannt hat, in einer verhältnismäßig großen Anzahl von Fällen in der Literatur beschrieben worden ist. Bezüglich ihrer Pathogenese hat die Forschung sehr bemerkenswerte Ergebnisse gebracht, wenn auch manches noch, von Hypothesen und Vermutungen abgesehen, ungeklärt ist.

Die ersten Mitteilungen über diese Erkrankung stammen von Charles Stewart aus dem Jahre 1849. Dressler beobachtete 1854 einwandfrei die Krankheit im Anfall, wobei er fand, daß die Paroxysmen durch Körperabkühlung bedingt werden. 1865 beschrieben Pavy und Hassal ebenfalls einen derartigen Anfall. Von dieser Zeit an häufen sich in der Literatur die Mitteilungen von, durch Kälteeinwirkung

anfallsweise hervorgerufenem Blutfarbstoffharnen. Den Namen prägte 1868 Popper, während sie Lichtheim als Krankheit sui generis erkannte.

Daß die Anfälle wirklich durch Abkühlung des Organismus ausgelöst werden, wies experimentell Rosenbach nach. Durch Application eines kalten Fußbades von dreiviertelstündiger Dauer erzielte er prompt Blutfarbstoffharnen bei den Kranken (Rosenbachsches Experiment!). Er bewies damit, daß der Kältefaktor das auslösende Moment der Anfälle ist.

Ehrlich zeigte dann durch einen sehr einfachen Versuch, daß der Blutfarbstoff aus den roten Blutkörperchen lokal nur dort austritt, wo die Kälte einwirkt. Die Hämoglobinurie ist nämlich nur ein Symptom, ist sekundärer Natur. Voraussetzung für ihr Zustandekommen ist eine Hämoglobinämie, d. h. die Lösung des roten Blutfarbstoffes von den Erythrozyten und dessen Übertritt in das Plasma. Er umschnürte einen Finger im Grundglied, sodaß er von der Zirkulation vollständig abgeschnitten war, mithin die arterielle Zufuhr wie der venöse Abfluß gestoppt waren. Tauchte er den Finger dann zuerst eine Viertelstunde lang in kaltes Wasser von 0 Grad und dann ebenso lange in laues und entnahm er darauf Blut, so war das Serum dieser Probe rot gefärbt. Es war also Hämolyse eingetreten. Kontrollproben von anderen Körperstellen zeigten normales Serum ohne Verfärbung.

Es war naheliegend, daß Ehrlich zunächst als Ursache des Hämoglobinübertrittes eine, durch die Kälte bedingte Resistenzverminderung der Erythrozyten annahm, aber schon er glaubte später, daß vielleicht im Blute der an der Krankheit Leidenden hämolytisch wirkende Stoffe vorhanden sein könnten.

Den größten Fortschritt im Hinblick auf die Pathogenese der paroxysmalen Kältehämoglobinurie brachten 1904 Donath und Landsteiner mit der Entdeckung des spezifischen Kältehämolysins, das sie im Blute des Kranken fanden. Es stellte sich heraus, daß es komplexer Natur war mit einer thermostabilen, dem Ambozeptor, und einer thermolabilen Komponente, dem Komplement, das durch Erwärmen auf 56 Grad vernichtet werden konnte, wobei dann natürlich die Hämolyse ausblieb. Gaben sie nach Abkühlung wieder normales Serum, und damit Komplement, zu, trat sie wieder ein. Eine besondere Beschaffenheit, wie eine Resistenzherabsetzung, der Hämoglobinurikerblutkörperchen war dabei nicht nötig, denn diese konnten durch die von normalen Menschen ohne weiteres ersetzt werden. Sie wurden ebenso prompt aufgelöst, falls genügend Komplement vorhanden war. Meyer und Emmerich, auch Grafe und Müller, zeigten nämlich, daß durch dessen Verbrauch nach den Anfällen ein Absinken erfolgt, das bis zum völligen Schwinden gehen

kann, wodurch das in manchen Fällen negative Ausfallen der Donath-Landsteinerschen Reaktion erklärt war. Bei Zusatz neuen Komplementes erfolgte dann in diesen Fällen immer Hämolyse. Daß aber immer noch Fälle sicherer Kältehämoglobinurie übrigbleiben, bei denen die Reaktion zum Nachweis des spezifischen Hämolysins trotzdem noch negativ ausfällt, beruht auf, die Hämolyse hemmenden Eigenschaften des Serums. Von größter Bedeutung ist, daß sich der Ambozeptor nur bei Abkühlung an die Erythrozyten bindet und erst dadurch die Paroxysmen möglich werden.

Ätiologisch spielt bekanntlich die Lues die Hauptrolle, wenn auch in der Literatur eine große Anzahl von Fällen existiert, wo eine syphilitische Genese mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, obwohl auffallenderweise auch bei diesen Patienten die Wassermannsche Reaktion sehr häufig positiv war. Burmeister hat die bis zu seiner Zeit in der gesamten Literatur publizierten Fälle zusammengetragen und unter diesem Gesichtspunkt studiert. In 30% lag Lues vor, jedoch fand er in 95% des Materials positive Wassermannreaktionen. Der positive Ausfall der Reaktion auf Lues konnte deshalb keinesfalls beweisend für eine syphilitische Infektion sein. Donath und Landsteiner fanden jedoch 1922 bei 99 Fällen nicht weniger als 95 mal Lues.

Man überlegte deshalb, ob nicht die Kältehämolysine eventuell effektiv positive Wassermannsche Reaktion vortäuschen könnten. Moro und Noda lehnen auf Grund ihrer Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen dem Kälteambozeptor und den Luesreaktionskörpern ab. Burmeister kam durch Weiterführen der Versuche vorstehender Autoren jedoch zu dem Ergebnis, daß das spezifische Kältehämolysin sehr wohl einen positiven Wassermann hervorrufen kann. Interessant ist schließlich noch die problematische Fragestellung, ob nicht vielleicht die Kältehämolysine selbst luetischer Genese sind.

Dózsa meint: „Es ist zweifellos auffallend, daß bei einem großen Teil der Hämoglobinuriker die luetische Infektion nachweisbar ist, aber noch auffallender ist die Seltenheit der Hämoglobinurie im Verhältnis zur Syphilis. Es ist nicht anzunehmen, daß das Hämolysin das Produkt der Spirochäten ist."

Andere Autoren nehmen nur an, daß die Lues eine Prädisposition für die hämoglobinurischen Paroxysmen schafft.

Nach Dózsa ist es „vielleicht am richtigsten, die paroxysmale Hämoglobinurie als eine metasyphilitische Erkrankung aufzufassen, bei der das Blut ein spezifisches thermolabiles Hämolysin latent enthält, welches beim Abkühlen des Blutes und bei der nachherigen Erwärmung auf Körpertemperatur sich aktiviert und den hämoglobinurischen Anfall hervorruft. Die größte Wahrscheinlichkeit habe

die Auffassung für sich, daß außer dem spezifischen Ambozeptor eine Veränderung der Lipoidhülle der roten Blutkörperchen besteht, wodurch die Hämolyse ermöglicht werde."

Eine Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegenüber der Kälte wurde ja bereits früh (Ehrlich) von vielen Autoren angenommen. Die Meinungen über eine etwaige Schädigung der Erythrozyten sind aber sehr geteilt.

Eine von Donath und Landsteiner abweichende Ansicht über die Pathogenese der hämoglobinurischen Anfälle vertritt A. A. Hijmans van den Bergh. Er und andere Autoren wie Rytma und Hannema glauben, daß eine abnorme Kohlensäureanreicherung des Blutes die Auslösung des Erythrozytenzerfalles hervorruft. Primär seien vasomotorische Störungen, die durch die Kälte hervorgerufen würden, dadurch komme es zu Stauungen in diesen, der Kälte ausgesetzten Partien. Die Folge sei wieder Kohlensäureanschoppung, wodurch das „Kohlensäurehämolysin" aktiviert würde. Vom Vorhandensein eines derartigen Hämolysins konnten sich hinwiederum aber andere Autoren, wie Kumagai und Ito, nicht überzeugen.

Daß dem Gefäßsystem jedoch eine entscheidende Rolle in der Auslösung der Paroxysmen zukommen muß, ergibt sich allein schon aus der lange gemachten klinischen Erfahrung, daß auffallenderweise alle Hämoglobinuriker auch Vasomotoriker sind mit mehr oder weniger deutlichen Zeichen eines abnorm erregbaren Vasomotorensystems. Man darf wohl annehmen, daß, z. B. bei Lues, die Schädigung des Gefäßsystemes durch die Grunderkrankung bedingt ist. Popper faßte seinerzeit die paroxysmale Hämoglobinurie direkt als eine vasomotorische Neurose auf. Es werden in der Literatur ja auch Fälle mitgeteilt, wo Anfälle von Blutfarbstoffharnen nicht nur allein nach Kälteeinwirkung auftraten, sondern auch nach heftigen Gemütsbewegungen. Risack sah z. B. bei ein und demselben Fall Paroxysmen nach Kälteaussetzung, starken psychischen Emotionen, selbst nach dem Trinken von 1½ Litern warmen Wassers. Auch hier handelte es sich um einen Patienten mit starker vasomotorischer Insuffizienz, sodaß es durch rein psychisch bedingte Vasomotorenspasmen zu Blutfarbstoffharnen kam. „Sicher ist, daß die Vasomotoreninsuffizienz ganz offensichtlich günstige Vorbedingungen für das Zustandekommen der Anfälle schafft." (Schellong).

Ich möchte im folgenden einen Fall von typischer Kältehämoglobinurie mitteilen, der im Städtischen Krankenhaus zu Bad-Nauheim nunmehr bereits seit über 2 Jahren teils stationär, teils ambulant beobachtet werden konnte.

Der Patient kam zum ersten Male am 22. 10. 35 zur stationären Aufnahme und damit in unsere Beobachtung. Der einweisende Arzt

sprach die Vermutung aus, es könnte sich eine besonders schwere hämorrhagische Nephritis, eventuell ein Hypernephrom hinter dem blutigen Urin verbergen. Der Kranke war schon in den Jahren vorher bei verschiedenen Ärzten gewesen, die sich den Zustand nicht erklären konnten.

Die Anamnese ergab folgende, für die Erkrankung bedeutende Daten:

F. A. Der Vater litt von Kindheit an an einem Unterschenkel an „Knochenfraß" mit Schwären. Die Eiterungen zogen sich bis zum 21. Lebensjahr hin, nachdem die Wunde sich zwischendurch oftmals geschlossen hatte, aber auch immer wieder aufgebrochen war. Später war er immer gesund. Auch die alte Beinnarbe entzündete sich und eiterte nicht mehr. Er starb mit 48 Jahren an einer Lungenentzündung.

Die Mutter lebt noch und ist jetzt 48 Jahre alt. Sie ist seit langem herzkrank und leidet außerdem an starken Krampfadern mit chronischen Geschwüren. Sie hatte 8 Geburten. 4 Geschwister leben und sind gesund. 1 Bruder starb mit 18 Jahren an Blinddarmdurchbruch. 2 waren tote Frühgeburten. Er selbst wurde vor diesen geboren.

Erbleiden, Tuberkulose, Diabetes, Geschlechtskrankheiten sind ihm innerhalb der Familie nicht bekannt, auch nicht in der näheren Verwandtschaft.

E. A. Pat. war bis zu seiner jetzigen Erkrankung niemals krank. Er hat sich völlig normal entwickelt und ist angeblich immer gesund gewesen. Geschlechtskrank war er nie. Mit 20 Jahren (1920) hatte er geheiratet, 1923 und 1925 wurden ihm je ein Mädchen geboren, die gesund und kräftig sind.

Das Blutharnen ist zum ersten Male im Herbst 1929, nachdem er sich bei der Arbeit längere Zeit im Freien aufgehalten hatte, ganz plötzlich gekommen. Er kann sich an den ersten Anfall noch sehr genau erinnern, zudem die späteren sich in nichts von diesem unterschieden hätten.

Aus völligem Wohlbefinden heraus wurde es ihm plötzlich leicht schwindlich. Über die Augen legte sich ein grauer Schleier, der Kopf wurde ganz heiß, dabei begann er aber zu frieren, sodaß die Zähne klapperten. Er fühlte sich müde und matt. Um sich zu erwärmen, verschaffte er sich Bewegung, indem er mit den Händen um sich schlug. Nach einiger Zeit verspürte er Harndrang. Da bemerkte er zu seiner großen Bestürzung, daß der Urin ganz tiefrot war. Daraufhin ging er sofort nach Hause und legte sich ins Bett. Temperatursteigerung hatte er nicht. Auch später will er nie Fieber gehabt haben.

Der Urin wurde dann im Verlaufe von einigen Stunden zusehends heller. Das alte Wohlbefinden kehrte rasch wieder.

Diese Schüttelfröste mit blutiger Harnentleerung hatten sich im Winter 29/30 noch öfters wiederholt, wie oft, kann er nicht angeben.

Da er anfangs durch das rote Harnen sehr beunruhigt war, ging er damals schon zu einem Arzt, der ihm sagte, daß er nierenkrank sei und ihm Nierenschonkost anempfahl. Da die Anfälle jedoch immer bald vorüber waren und er sich nachher nie krank fühlte, der Arzt, wie er bald merkte, ratlos war und ihm doch nicht helfen konnte, ließ er sich auch nicht mehr behandeln, zumal im Frühjahr das Blutharnen gänzlich aufhörte.

Erst im Spätherbst 1930 setzten die Anfälle wieder ein und zwar dieses Mal sehr häufig und heftig, anfänglich angeblich mehrere Tage hintereinander. Durch seinen Beruf als Hilfsarbeiter bei der Straßenreinigung war er gezwungen sich dauernd in der naßkalten Luft aufzuhalten. In diesem Winter 30/31 bemerkte er auch zum ersten Male, was er in der Folgezeit immer wieder festgestellt hat, daß er einige Zeit vor dem Eintreten des Schüttelfrostes immer einen dumpfen, drückenden Schmerz in der linken Brustseite, bzw. dem Oberbauch unter den Rippen bekam. Es war jedes Mal ein sicheres Zeichen für das Nahen eines neuen Anfalles. Er ging deshalb stets fofort nach Hause und legte sich ins Bett oder nahm ein warmes Fußbad. Er meint, daß damit die Anfälle oft ausgeblieben wären. Hin und wieder war der Urin auch nur leicht rot und die Schüttelfröste minimal. Durchschnittlich dauerte das blutige Harnen 2 Stunden, dann wurde der Urin langsam heller.

Mit Beginn des Frühjahrs sind Anfälle, wie im Jahre vorher, wieder gänzlich ausgeblieben. Die warme Jahreszeit über war er völlig frei.

Im Winter 31/32, wo dauernd sehr warme Witterung gewesen sei, hatte er nur ganz wenige und leichte Anfälle. Er arbeitete auch in diesem Winter dauernd im Freien. Er gibt an die Erfahrung gemacht zu haben, daß die trockene Kälte weit weniger schlimm sei als naßkaltes, nebliges Wetter. Es fiel ihm auf, daß er damals oft zu Beginn des Fröstelns auch immer „Kribbeln“ in den Füßen bekam.

Im Winter 33/34 wurde er von sehr vielen und heftigen Anfällen heimgesucht, sodaß er sich zum ersten Male schwer krank fühlte mit Mattigkeit, Arbeitsunlust, dauernder Schläfrigkeit und dumpfem Druck in der Milzgegend. Er selbst führt

diese Krankheitszeichen darauf zurück, daß er mit dem Urin zuviel Blut verloren haben müßte. Noch im Spätherbst 1933 bekam er im Anschluß an gehäufte Anfälle die Gelbsucht. 3 Wochen lang mußte er das Bett hüten und wurde mit Cholagoga, Diät und feuchtwarmen Umschlägen behandelt. Im Februar 1934 war er wieder gelb mit Fieber und anschließend bis Anfang Mai arbeitsunfähig. Während dieser Zeit, ebenso in den folgenden warmen Monaten, sistierten die Anfälle wieder.

Auch im letzten Winter, 34/35, wurde er von zahlreichen Anfällen heimgesucht.

In den letzten Tagen, nachdem es plötzlich wieder kalt geworden war, hatte er, jedes Mal nach längerem Aufenthalt im Freien während der Arbeit, bereits wieder 2 Anfälle von „Blutharnen". Der Verlauf unterschied sich im wesentlichen nicht von dem der früheren; zuerst Druck in der Milzgegend, Hitzegefühl im Kopf, darauf Schüttelfrost, kein ausgesprochenes Fieber, nur dieses Mal auch leichter Kopfschmerz und nach unten, zur Blase ausstrahlende, ziehende Schmerzen, bald Harndrang und Entleerung dunkelroten Urins, anschließend starke Mattigkeit und Hungergefühl.

Pat. suchte nun wieder einen Arzt auf, da er befürchtet, wieder die Gelbsucht zu bekommen, der ihn ins Krankenhaus mit den obengenannten Vermutungsdiagnosen einwies.

1. Aufnahme am 22. 10. 35.

Befund:

Mittelgroßer, 35-jähriger Mann von asthenischem Habitus mit athletischem Einschlag von gutem E.Z. und K.Z. Panniculus adiposus entsprechend ausgebildet, nur mäßiges Haarkleid, starke Muskelpakete, kräftiger Knochenbau, trockene fahlgelbliche Haut. Die sichtbaren Schleimhäute sind abgeblaßt. Deutlicher Dermographismus.

Kopf:

Nervenaustrittsstellen frei, Conjunktivae bulbi stark ikterisch verfärbt, Conjunktival- und Cornealreflexe gesteigert. Pupillen gleich weit, reagieren prompt auf L. und C. Augenhintergrund, Nase und Ohren völlig o. B. Keine Huntingtonzähne, Gebiß lückenhaft und schlecht saniert, zahlreiche kariöse Zähne und 2 Stümpfe mit Alveolarpyorrhoe. Zunge feucht und mäßig belegt. Rachenring und -hinterwand gerötet. Tonsillen gering hypertrophisch und zerklüftet. Der weiche Gaumen hebt sich seitengleich. Der Würgereflex ist etwas gesteigert.

Hals: o. B.

Thorax:

Schmal, asthenisch, gleichmäßige Atemexcursionen.

Lungen:

Beiderseits geringe Rasselgeräusche trockener Natur in den oberen Partien (Giemen, Brummen). Sonst o. B.

Herz:

Spitzenstoß innerhalb der Mammillarlinie, Grenzen an normaler Stelle, Aktion völlig regelmäßig, Töne rein, A_2 leicht klingend.

Puls:

Voll, regelmäßig, 90/min Frequenz.

Tonus:

110/55 mm/Hg RR.

Abdomen:

Weich und gut eindrückbar.

Leber:

Nicht vergrößert und druckschmerzhaft.

Milz:

Bei rechter Seitenlage und tiefer Inspiration ist die Milz deutlich zu palpieren. Subjektiv: Angabe von dumpfem, unbestimmtem Druckschmerz.

Nieren:

Palpation o. B.

Extremitäten: o. B.

Temperatur rektal 38,0 C. Gewicht 66,5 kg.

Subjektiv gibt der Pat. außerdem Hunger- und Durstgefühl an. Kurz nach der Aufnahme läßt der Pat. 110 ccm mäßig roten Urins.

Urinbefund:

Spez. Gewicht 1020, saure Reaktion, Eiweiß schwach +, Urobilinogen, Urobilin +, Benzidinprobe stark +. Sediment: Mäßig gelblich gefärbte Detritusmassen, ganz vereinzelt Erythrozyten und Leucozyten, einige Epithelien.

Blutbild:

Erythrozyten	3,5 Mill.	Leucozyten	7100
Hb-wert	70%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	0
		Jugendl.	0
		Stabk.	5
		Segmentk.	65
		Lymphoz.	26
		Gr. Mon.	4

Senkung:

70/92/130 mm nach Westergreen.

23. 10. 35.

Allgemeinbefinden ausgezeichnet. Skleren stark ikterisch verfärbt, Milz noch deutlich palpabel mit Kapselschmerz. Leber o. B. Gewicht 77,0 kg.

Überraschenderweise fallen die Luesreaktionen im Blut positiv aus:

Wa.-R. stark +, Citochol- und Kahn-R. +.

Temperatur rektal 37,0.

Puls: 80/min.

Tonus: 115/70 mm/Hg RR.

Blutbild:

Erythrozyten	3,7 Mill.	Leucozyten	6800
Hb-wert	73%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	0
		Jugendl.	0
		Stabk.	3
		Segmentk.	69
		Lymphoz.	25
		Gr. Mon.	3

Im Urin ist die Eiweiß- und Benzidinprobe negativ, Urobilinogen ist noch schwach vermehrt.

24. 10. 35.

Morgens ausgezeichnetes Allgemeinbefinden.

Ein abgeschnürter Finger wird 10 Min. in Eiswasser, dann ebenso lange in warmes Wasser getaucht: Ehrlichscher Versuch! — Nach 5 Min. gibt der Pat. Druckschmerz in der Milz an, nach 10 Min. klagt er über leichte Übelkeit. Die Facies wird rot, auf der Stirn perlt Schweiß. Subjektiv klagt er weiter über Flimmern vor den Augen, Stechen und Kribbeln in den Füßen und Händen. Kurz darauf Einsetzen von Schüttelfrost, Temperatursteigerung bis 38,0 rektal (Maximum!). Pat. legt sich ins Bett. Nach 30 Min. gibt er Harndrang an mit krampfartigem Ziehen nach unten. Bald darauf entleert er 150 ccm eines tiefroten Urins.

Urinbefund:

Eiweiß +-++, 0,75 ‰, Benzidinprobe + | |, Gallenfarbstoffe -|--+. Im Sediment: Reichlich Detritusmassen, Ponficksche Erythrozytenschatten, ganz vereinzelt Erythrozyten.

Blutbild (kurz nach der Urinentleerung):

Erythrozyten	3,4 Mill.	Leucozyten	7100
Hb-wert	69%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	0
		Jugendl.	2
		Stabk.	6
		Segmentk.	68

Lymphoz. 20
Gr. Mon. 4

1 Stunde nach dem Beginn der Provokation wird die Urinproduktion reichlicher und die Färbung hellt sich mehr und mehr auf. Befund:

Eiweiß + + +, 0,5 ‰, Benzidin- u. Gallenfarbstoffprobe + + +. Im Sediment gelblicher Detritus und ganz vereinzelt Erytrozyten.

Der Morgenurin am nächsten Tage ist völlig klar mit negativer Eiweiß- und Benzidinprobe. Urobilinogen noch stark vermehrt.

Subjektiv fühlt sich der Pat. ausgezeichnet wohl, ißt und trinkt auffällig viel. Klinisch ist die Milz noch vergrößert.

Am 26. 10. 35 wird der Pat. mit Schonung entlassen. Therapeutisch werden ihm nur prophylaktische Ratschläge (Schutz vor Kälte)! gegeben.

2. Aufnahme am 22. 11. 35.

Der Pat. wird bereits wieder ins Krankenhaus eingewiesen. Da er durch seinen Beruf gezwungen ist im Freien zu arbeiten, hatte er wieder gehäufte Anfälle von „Blutharnen". In den ersten Tagen nach der letzten stationären Entlassung, wo er für 8 Tage arbeitsunfähig geschrieben worden war, war er anfallsfrei, da er nicht aus dem Hause kam. Kaum hatte er aber seine Tätigkeit bei naßkaltem Wetter wieder aufgenommen, bekam er auch wieder durchschnittlich jeden 3. Tag Paroxysmen. Auch jetzt zeigte sich jedes Mal das Nahen durch das ominöse Druckgefühl in der Milzgegend wieder an. Er will ferner die Erfahrung gemacht haben, daß die Erscheinungen subjektiver Natur und das „Blutharnen" manchmal nicht so intensiv gewesen sind, wenn er, zu Hause angekommen, die Füße sofort in heißes Wasser gesteckt hat. Allerdings sei es bei den letzten Anfällen gerade umgekehrt gewesen. Die „Blutungen" dauerten durchschnittlich einen halben Tag und nur ganz allmählich wurde der Urin wieder klarer. Einmal sei er erst nach 4 Tagen wieder gänzlich farblos gewesen. Der Schüttelfrost hielt auch mehrmals fast 3 Stunden an. Er weiß nun nicht mehr, wie er sich am besten verhalten soll.

Beginn des letzten Paroxysmus vor 6 Stunden.

Befund:

Wie bei der Aufnahme am 22. 10. 35. Pat. ist jedoch trotz der angeblich heftigeren Anfälle nicht stärker ikterisch verfärbt. Keine Druckempfindlichekit im Abdomen. Die Milz ist diesmal trotz forcierter Palpation nicht tastbar. Leber o. B. Gewicht 66,5 kg. Temp. rektal 37,5, Tonus: 120/80 mm/Hg RR.

Urinbefund:

1000 ccm, noch schwach rötlich. Eiweiß schwach +, Benzidin +++, im Sediment wieder neben einigen Erythrozyten Ponficksche Schatten und schwach gelbliche Detritusmassen.

23. 11. 35.

Das Allgemeinbefinden ist ausgezeichnet. Im Urin findet sich noch eine Spur Eiweiß mit angedeutet positiver Benzidinprobe im makroskopisch befundlosen Urin.

Die Wassermann-, Citochol- und Kahnreaktionen sind nach wie vor stark positiv.

Blutbild:

Erythrozyten:	5,1 Mill.	Leucozyten	6000
Hb-wert	83%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	1
		Jugendl.	1
		Stabk.	11
		Segmentk.	59
		Lymphoz.	25
		Gr. Mon.	3

Serum: rötlich!

Tonus: 115/75 mm/Hg RR.

24. 11. 35.

Die Temp. ist normal, ebenso in der Folgezeit. Urin: Völlig o.B.

Blutbild:

Erythrozyten	5,2 Mill.	Leucozyten	6000
Hb-wert	85%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	0
		Jugendl.	0
		Stabk.	8
		Segmentk.	64
		Lymphoz.	26
		Gr. Mon.	2

Thrombozyten 235 000

Serum: Rötlich!

Senkung: 2/5/50 mm nach Westergreen.

Tonus: 110/65 mm/Hg RR.

Resistenzbestimmung: Hämolyse bei 0,4% NaCl-Konz.

Blutungsdauer: 4 min.

Blutgerinnungszeit: 3,5 min.

Therapeutisch wird eine Spirobismol-Neosalvarsankur begonnen.

30. 11. 35.
In der letzten Zeit klinisch völlig o. B. Gewicht 67,6 kg.
Tonus: 130/80 mm/Hg RR.
Die Cystoskopie ergibt keinen pathologischen Befund.

4. 12. 35.
Heute morgen zeigt der Pat. plötzlich ein leicht schuppendes Ekzem an beiden Unterschenkeln und an den Unterarmen flächenhafte Rötung der Haut. Ausgesprochener Dermographismus!! — Die Therapie besteht in Borsalbenverbänden.

5. 12. 35.
Ureterencystoskopie:
Die Touschierung gelingt leicht. Der Urin wird getrennt aufgefangen. Blauausscheidung beiderseits nach 4,5 min.

7. 12. 35.
Wohlbefinden. Gewicht 69,1 kg. Die antisyphilitische Kur wird weiter fortgeführt. Das Ekzem ist völlig geschwunden, noch ausgeprägter Dermographismus.
Am 13. 12. 35 wird der Pat. wieder entlassen. Während des stationären Aufenthaltes ist kein Anfall mehr aufgetreten. Der Pat. erholte sich rasch, war dauernd beschwerdefrei und nahm dauernd an Gewicht zu. Die in den letzten Tagen wiederholt vorgenommenen Blutbildkontrollen zeigten völlig normale Ergebnisse im Hinblick auf die prozentuale zytologische Zusammensetzung. Die Blutdruckmessungen ergaben weiterhin niedrige Werte, durchschnittlich um 120/80 mm/Hg RR, ohne daß von seiten des Herzens ein pathologischer Befund zu erheben gewesen wäre.

3. Aufnahme am 10. 1. 36.
Der Hausarzt teilt mit, daß er die antiluetische Kur, die im Krankenhaus begonnen wurde, bis jetzt vorschriftsmäßig fortgesetzt hat, im ganzen nun 14 Neosalvarsaninjektionen, letzte Einzeldosis 0,45 gr. Der Pat. lehnte aber vor etwa einer Woche kategorisch weitere Injektionen ab, da er kurz nach der letzten Entlassung neuerliche Anfälle bekam und das Spritzen als nutzlos ansieht.
Der Pat. kommt wieder im Anschluß an einen Anfall, fühlt sich subjektiv wohl, entleert noch ziemlich dunkelroten Urin. — Temp. 37,6, nach 1 Stunde 37,0 rektal.

11. 1. 36.
Nach wie vor gutes Allgemeinbefinden. Pat. hat wie früher nach dem Anfall vermehrten Appetit. Der Urin ist völlig o. B.
Wa.-R., Citochol- und Kahn-R. im Blut positiv.

12. 1. 36.

Pat. geht ½ Stunde in der Kälte (naßkaltes Wetter bei —3 Grad!) spazieren. Nach einer weiteren halben Stunde erfolgt prompt Schüttelfrost, Übelkeit, Temperatursteigerung bis 38,5 um rasch, nachdem er 2mal reichlich roten Urin gelassen hat, zur Norm abzusinken. Nach 12 Stunden ist der Urin außer einer Spur Eiweiß und vermehrtem Urobilinogen normal. Im Anfall zeigte der Pat. den typischen klinischen Symptomenkomplex wie früher.

Blutbild (auf dem Temperaturmaximum):

Erythrozyten	3,8 Mill.	Leucozyten	8500
Hb-wert	60%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	1
		Jugendl.	3
		Stabk.	7
		Segmentk.	64
		Lymphoz.	22
		Gr. Mon.	3

Blutdruck: 130/80 mm/Hg RR.

Blutausstrich (2 Stunden nach Temp.-Maximum):

Leucozyten	8100
Eosinoph.	0%
Basoph.	2
Jugendl.	2
Stabk.	5
Segmentk.	63
Lymphoz.	26
Gr. Mon.	2

Blutdruck: 120/80 mm/Hg RR.

16. 1. 36.

Aus therapeutischen Überlegungen, gleichzeitig auch im Hinblick auf die, wenn auch geringe, relative Anämie, wird eine Bluttransfusion vorgenommen, die jedoch aus technischen Gründen bei 160 ccm infundierten Blutes abgebrochen werden muß. Sie wird reaktionslos überstanden. Im Urin findet sich post transfusionem bei mehrfacher Kontrolle kein krankhafter Befund.

Pat. gehörte der Blutgruppe 0 an.

Am 18. 1. 36 wird der Pat. wieder entlassen. Dieses Mal hat er an Gewicht verloren (von 69,6 bei Aufnahme auf jetzt 69,0 kg).

Die weitere hausärztliche Kontrolle ergibt noch mehrfache Paroxysmen in diesem Winter. Hausärztlich wird nach Einwilligung des Pat. die bei dem vorletzten Krankenhausaufenthalt begonnene antiluetische Kur bis März 1936 fortgesetzt, nachdem dazwischen mit den Injektionen entsprechend pausiert wurde. Bei 2maligen

Kontrollen auf Wassermann, Citochol und Kahn zeigten sich nach wie vor positive Reaktionen. Etwa 4 Wochen nach der Entlassung muß er wegen dauernder Paroxysmen vom Hausarzt arbeitsunfähig geschrieben werden. Die Untersuchung des roten Blutbildes ergibt eine Anämie von 55% Hb-wert bei 3,5 Mill. Erythrozyten. Die Arbeitsunfähigkeit hält bis zum 24. Mai ds. Jahres an. In dieser Zeit sistieren die Anfälle, da das Kältemoment wegfällt.

Im August 1936 kann der behandelnde Praktiker den Pat., der in dieser Zeit natürlich völlig frei von Anfällen war, doch nocheinmal zu einer kombinierten Bismogenolinjektions- und Spirocidtablettenkur überreden, die er konsequent bis Dezember 1936 fortführt. Die Luesreaktionen waren auch hier nach wie vor positiv.

Dazwischen kommt nun der Pat. am 2. 10. 36 wieder ins Krankenhaus, da er seit einigen Tagen mit Einsetzen des kalten Wetters wiederum drei ziemlich heftige Anfälle von „Blutharnen" gehabt hat. Der letzte war gestern morgen.

4. Aufnahme am 2. 10. 36.

Der klinische Befund ergibt gegen früher keine Besonderheiten. Der Dermographismus ist nach wie vor ausgeprägt vorhanden. Sonst sind keine Zeichen vasomotorischer Insuffizienz festzustellen. Die Milz ist nicht palpabel, ebensowenig die Hepar. Röntgenologisch o. B.

Der Urin ist nicht mehr rot, Benzidin- und Gallenfarbstoffreaktionen positiv, Eiweiß Trübung.

Temperatur rektal 37,0, Puls 70/min, Tonus 120/70 mm/ Hg RR. Blutbild:

Erythrozyten	3,3 Mill.	Leucozyten	7000
Hb-wert	64%	Eosinoph.	2%
Index	< 1,0	Basoph.	0
		Jugendl.	0
		Stabk.	5
		Segmentk.	70
		Lymphoz.	21
		Gr. Mon.	2

Senkungsgeschwindigkeit: 45/55 mm nach Westergreen.
Blutgruppe: 0.

Am Morgen der Aufnahme noch werden 200 ccm Blut transfundiert, die der Pat. reaktionslos verträgt. Im Urin ist nur das Urobilinogen vermehrt, sonst o. B.

Am Nachmittag dreiviertelstündiger Spaziergang im Freien bei trocken-kaltem Wetter (10 Grad Celsius). Nach dieser Zeit Schüttelfrost, Temperatursteigerung bis zum Maximum von 38,2 Grad. Das

klinische Bild entspricht genau den früheren, stationär kontrollierten Anfällen. Nach einer weiteren Stunde Entleerung eines dunkelroten Urins mit typischem Befund. Nach 5 Stunden ist der Harn wieder völlig klar.

Blutbild (zu Beginn des Schüttelfrostes):

Erythrozyten:	4,2 Mill.	Leucozyten:	7100
Hb-wert	66%	Eosinoph.	0%
Index	< 1,0	Basoph.	2
		Jugendl.	2
		Stabk.	6
		Segmentk.	64
		Lymphoz.	22
		Gr. Mon.	4

Blutdruck: 125/70 mm/Hg RR.

Ausstrich (nach 2 Stunden, Temp. 37,5):

Eosinoph.	1%
Basoph.	0
Jugendl.	1
Stabk.	6
Segmentk.	64
Lymphoz.	25
Gr. Mon.	3

Blutdruck: 130/80 mm/Hg RR.

4. 10. 36.

Heute plötzlich leichter Schüttelfrost, Temperatursteigerung bis 39,2 maximal, Brechreiz. Keine Hämoglobinurie! — Im Urin schwach positive Eiweißreaktion.

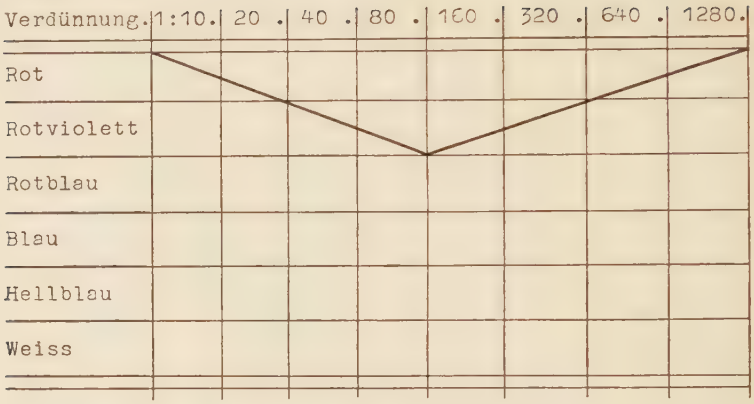
Gegen Abend ist die Temperatur bis 37,4 abgefallen. Pat. fühlt sich subjektiv rasch wieder wohl. Die Ursache war nicht feststellbar.

6. 10. 37.

Lumbalpunktion:

Wa.-R., Kahn- u. Citochol-R. positiv.
Pandy positiv. Nonne-Appelt negativ.
5 Zellen pro ccm.

Goldsolkurve:



Stationäre Entlassung am 7.10.36.

Pat. ist doch wieder mit einer Bismogenolinjektions-, Spirocidtablettenkur einverstanden, die der Hausarzt, wie er uns mitteilte, vom Januar bis Mai 1937 durchführte. Die Kontrollreaktionen auf Lues sind dabei immer positiv geblieben. Bis zum Frühjahr 1937 traten noch mehrere Male Anfälle von Blutfarbstoffharnen auf. Er gelangt aber nicht mehr zur stationären Aufnahme und wir verlieren ihn aus den Augen. Auch in diesem Winter gelang es ihm nicht Arbeit im geschlossenen Raum zu finden.

Anfang Juli 1937 wird er nun plötzlich wieder vom Praktiker ambulant wegen eines Ulcus am rechten Unterschenkel eingewiesen. Eine Behandlung mit verschiedenen Salben war seit Wochen ohne Erfolg.

Der Allgemeinbefund bietet keine Besonderheiten gegen früher.
Lokalbefund: Im unteren Drittel des rechten Unterschenkels über der Tibiakante etwa markstückgroßer Defekt mit schmierig-eitrigem Grund. Die umgebende Haut ist chronisch-entzündlich verdickt und rotblaulivide verfärbt; an beiden Unterschenkeln mäßige Phlebektasien. Nach dem klinischen Aussehen besteht kein Verdacht auf luetische Genese.
Diagnose: Ulcus cruris.
Urin: o. B.
Blutzucker: 80 mg/%.
Im Blutserum:
Wa.-, Citochol-, Meinicke-R positiv.
Kahn- und Müller-Ballungsreaktion positiv.

Blutbild:

Entspricht der Norm, keine Anämie.

Hb-wert: 85%.

Auf ambulante Behandlung mit Unguentulan, anschließend mit Zinkpasta, erfolgt keine Besserung. Auch ein Elastoblast-Zinkleimverband bringt keinen Heilungserfolg. Ganz überraschend granuliert das Ulcus nach Desitinsalbenverbänden tadellos zu und bleibt geschlossen.

Anläßlich einer Nachuntersuchung am 12. 10. 37 läßt der Pat. nocheinmal, nach anfänglichem Sträuben, einige Untersuchungen und Versuche an sich vornehmen.

Der klinische Befund ergibt gegenüber den früheren auch dieses Mal keine Besonderheiten. Die Conjunktivae bulbi sind weiß. Auch jetzt ist bereits wieder in rechter Seitenlage bei tiefen Atemexcursionen die Milz zu palpieren. Der rechte Unterschenkel zeigt eine sehr gut verheilte, bläulichlivide Ulcusnarbe.

Röntgendurchleuchtung und Thoraxaufnahme: o. B.

Temperatur rektal: 36,6 C., Puls 90/min, Tonus: 130/75 mm/Hg RR.

Urin: o. B.

Blutbild:

Erythrozyten	4,92 Mill.	Leucozyten:	7200
Hb-wert	90%	Eosinoph.	2,0%
Index	< 1,0	Basoph.	1,0
		Jugendl.	0,5
		Stabk.	3,5
		Segmentk.	64,5
		Lymphoz.	27,5
		Gr. Mon.	1,0

Serum: Gering rötlich.

Senkungsgeschwindigkeit: 2/6/10 mm nach Westergreen.

Im Blutserum:

Wassermann-, Citochol-, Meinicke-Reaktion positiv,
Kahn- und Müller-Ballungsreaktion positiv.

Subjektiv gibt der Pat. auch jetzt wieder an, daß er vor 8 Tagen seit Beginn des naßkalten Wetters den ominösen Druck in der Milzgegend spürt.

Ehrlichscher Versuch:

Umschnüren des rechten Mittelfingers, 10 min in Eis-, 10 min in laues Wasser. Bereits nach 20 min prompt Schüttelfrost, geringer

Schwindel, Erblassen. Temperaturmaximum nach weiteren 30 min mit 38,5 C. Zur selben Zeit fast verspürt der Pat. Harndrang und entleert 500 ccm stark roten Urins.

Blutbild (im Beginn des Schüttelfrostes):

Erythrozyten	4,4 Mill.	Leucozyten	7200
Hb-wert	85%	Eosinoph.	1%
Index	< 1,0	Basoph.	2
		Jugendl.	1
		Stabk.	5
		Segmentk.	60
		Lymphoz.	29
		Gr. Mon.	2

Serum: Stark rötlich.

Tonus: 120/70 mm/Hg RR.

Urinbefund:

Reaktion sauer, spez. Gewicht 1026, Eiweiß stark +, Zucker —, Benzidinprobe stark +. Im Sediment Ponficksche Erythrozytenschatten und gelbe Detritusmassen.

Ausstrich (nach der 1. Urinentleerung):

		Leucozyten	7100
		Eosinoph.	1%
		Basoph.	1
		Jugendl.	1
		Stabk.	3
		Segmentk.	59
		Lymphoz.	32
		Gr. Mon.	3

Resistenzbestimmung:

Hämolyse erfolgt bei einer NaCl-Konz. von 0,5.

Nach einer Stunde ist klinisch der Anfall bereits völlig abgeklungen.

Temperatur: Rektal 38,0 C.

Tonus: 125/70 mm/Hg RR.

Urinbefund (nach 3 Stunden):

Eiweiß —, Benzidin- und Gallenfarbstoffproben stark +.

Klinisch ist nach wie vor starker Dermographismus vorhanden, sonst o. B.

Weitere Versuche ließ der Pat. leider nicht mehr mit sich vornehmen.

In unserem Falle muß, nach der Anamnese, bei den toten Frühgeburten eine Lues der Mutter in Erwägung gezogen werden. An sich wäre es ja möglich, daß sie zufällig auch durch eine andere Ursache, besonders Trauma, bedingt sein können, doch ist dies in An-

betracht der Aufeinanderfolge sehr unwahrscheinlich. Leider war über das Aussehen der abgestoßenen Früchte nach so langer Zeit nichts mehr zu eruieren, ebenso wenig etwas über eine etwaige antisyphilitische Behandlung der Mutter des Kranken. Auch fehlen anamnestisch Hinweise auf Erkrankungen der Mutter, die an Lues denken lassen. Er selbst kam nach seinen Angaben vor diesen Mißfällen zur Welt. Zeichen einer Lues congenita bietet der Patient nicht, auch liegt anamnestisch wie klinisch keine aquirierte vor. Die Knocheneiterung des Vaters darf, sowohl nach der Zeit des Auftretens wie nach dem Verlauf, wohl als eine chronisch osteomyelitische, eventuell auch tuberkulöse, gewertet werden. Ursächlich kann sie natürlich nicht mit den hämoglobinurischen Paroxysmen des Patienten in Zusammenhang gebracht werden. Die in den 2 Jahren der klinischen, wie ambulanten Beobachtung vorgenommenen Blutuntersuchungen zeigten zwar konstant positive Ergebnisse der Wassermann- und verwandten Reaktionen, doch darf dies nicht als absolut sicherer diagnostischer Nachweis einer Syphilis gewertet werden. Wie eingangs erwähnt, können ja diese Reaktionen bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie in einer enormen Anzahl der Fälle auch dann positiv ausfallen, wenn eine Lues mit Sicherheit auszuschließen ist.

Die Anfälle des Blutfarbstoffharnens traten zum ersten Male vor beinahe über 8 Jahren ganz plötzlich nach Erkältung auf und wiederholten sich konstant jeden Winter mit Beginn der kalten Witterung in gehäuftem Maße. Begünstigend für dieses gehäufte Auftreten war natürlich der Umstand, daß der Kranke durch die Art seiner Beschäftigung gezwungen war, sich während der Wintermonate dauernd im Freien aufzuhalten. Daß bei ihm die Kälte das ursächliche Moment für die Auslösung der Paroxysmen ist, konnte auch mehrfach experimentell durch den Rosenbachschen wie Ehrlichschen Versuch nachgewiesen werden. Auch bekam der Patient konstant nach provozierter Kälteaussetzung durch längere Spaziergänge im Freien typische hämoglobinurische Anfälle.

Klinisch ist hervorzuheben, daß bei unserem Kranken sichere Zeichen einer vasomotorischen Insuffizienz, wenn auch nicht in einem sehr ausgeprägten Maße, vorhanden sind. Sie erschöpften sich im wesentlichen in einem konstant nachzuweisenden Dermographismus und einer perpetuellen Hypotonie. Einmal zeigte er auch sehr deutlich flüchtige, flächenhafte erythematöse Hautrötungen mit Auftreten eines leichten Ekzemes an anderer Körperstelle.

Das klinische Bild der Paroxysmen zeigte keine wesentlich von der Norm abweichende Besonderheiten. Bemerkenswert allein ist die, sowohl anamnestisch mitgeteilte, wie durch oftmalige stationäre Kontrolle gesicherte Tatsache, daß trotz oft heftiger Anfälle

mit starkem Schüttelfrost und reichlicher Hämoglobinausschwemmung, Übelkeit, Abgeschlagenheit und sonstigen subjektiven Beschwerden, die Temperatursteigerungen immer nur sehr geringfügig waren. Der Kranke erholte sich stets sehr rasch und zeigte nachher meist starkes Hunger- und Durstgefühl.

Konstant gibt der Patient in den letzten Jahren das Phänomen an, daß er das Herannahen eines Anfalles durch einen dumpfen Druckschmerz in der Milzgegend fühlt. Dieses subjektive Symptom wird durch die Kapselspannung infolge Milztumors bedingt, der seinerseits wieder durch die einsetzende Hämoglobinämie hervorgerufen wird. Auffälligerweise trat die Leber, die doch in erster Linie das ins Plasma übergetretene Hämoglobin abfängt und zu Gallenfarbstoff umwandelt, subjektiv wie klinisch nie in Erscheinung. Palpatorisch war eine Vergrößerung der Hepar, wie bei der Milz, jedenfalls nie nachweisbar, obwohl letztere doch eine viel untergeordnetere Rolle in der Hämoglobinaufnahme spielt.

Daß die einsetzende Hämoglobinämie im Beginn der kalten Jahreszeit den eigentlichen Paroxysmen lange voraneilt, beweist außerdem die ikterische Verfärbung der Conjunktivae bulbi, oft auch die der Haut. Sicherlich dürfen diese oft periodisch zunehmenden ikterischen Farbnuancen ohne klinisch manifestes Blutfarbstoffharnen sogenannten abortiven Paroxysmen gleichgesetzt werden. Auch die anamnestischen Angaben liefern für diese Annahme reichlich Hinweise. Zur Mitbeteiligung der Nieren und damit zur Ausscheidung des ins Plasma übergetretenen Hämoglobins kommt es nach Ponfick erst dann, wenn mehr als $^1/_{60}$ des Gesamthämoglobins gelöst ist und dann Leber und Milz nicht mehr ausreichen, das Hämoglobin abzufangen und in Gallenfarbstoff umzuwandeln, bzw. als Hämosiderin zu speichern.

Ob der einmal 3 Wochen lang andauernde, heftige Ikterus hämolytischer Genese war, kann nicht entschieden werden. Jedenfalls dürfte er nicht mit den Kältehämolysinen zusammenhängen, da der Patient während dieser Zeit niemals der Kälte ausgesetzt war. Deshalb sistierten ja auch die Anfälle, weil das auslösende Moment wegfiel und sich bekanntlich der Kälteambozeptor nur bei Abkühlung des Blutes an die Erythrozyten bindet.

Der Urin zeigte sowohl in den Reaktionen auf Eiweiß, Gallenfarbstoffe, Hämoglobin etc. wie im Verhalten des Sedimentes jeweils typischen Befund. Mit dem Abklingen der klinischen Erscheinungen ging auch eine entsprechende Verminderung der Intensität der Reaktionen und der mikroskopischen Befunde mit Hellerwerden und mengenmäßiger Zunahme der einzelnen Portionen Hand in Hand.

Der Puls war während der Anfälle, entsprechend der geringen Temperatursteigerungen, nur wenig beschleunigt, jedoch zeigte der

Frequenzanstieg oft höhere Werte als den jeweiligen Temperaturen entsprach.

Über das Verhalten des Blutdruckes gehen bei den einzelnen Autoren die Meinungen weit auseinander. Während die einen im Anfall Ansteigen konstatierten, sahen andere deutliches Absinken, wieder andere zuerst Steigen, dann Fallen.

In unserem Falle sind nur geringe Schwankungen festzustellen, die keine Gesetzmäßigkeit erkennen lassen. Zweifellos zeigen jedoch die niedrigen Werte, die sowohl außerhalb wie in den Paroxysmen notiert wurden, eine konstante Hypotonie mäßigen Grades an, die ihre Ursache in der Vasomotorenschwäche hat.

Der Erythrozytenabfall und die entsprechende Hämoglobinverminderung gingen während der einzelnen Paroxysmen nie über das gewöhnliche Maß hinaus. Die Regeneration erfolgte, soweit aus den Befunden geschlossen werden kann, verhältnismäßig rasch. Das Serum war bei den Senkungen durch das gelöste Hämoglobin in und nach den Anfällen immer stark rötlich gefärbt. Durch oft in geringen Zeitabständen gehäufte Paroxysmen kam es des öfteren zu geringen sekundären Anämien. Zweimal wurde dies auch stationär festgestellt, wobei Bluttransfusionen mengenmäßig geringen Ausmaßes vorgenommen wurden, die der Kranke reaktionslos vertrug. Er gehörte der Blutgruppe 0 an. Über eventuelle Beziehungen zwischen der Blutgruppenzugehörigkeit und der paroxysmalen Hämoglobinurie fand ich in der Literatur keine Hinweise.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen war sehr unterschiedlich, zeitweise enorm beschleunigt (einmal 70/92/130), durchschnittlich jedoch stets erhöht.

Zweimal zu ganz verschiedener Zeit wurden auch innerhalb zweier Jahre Resistenzbestimmungen der roten Blutkörperchen vorgenommen, die keine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen ergaben. Jedoch kann natürlich keineswegs aus diesen wenigen Befunden, die im Rahmen einer klinischen Untersuchung gemacht wurden, ein beweiskräftiger Schluß für ein gesetzmäßiges Verhalten gezogen werden.

Auch bezüglich der Resistenz der Erythrozyten finden sich in der Literatur ganz verschiedene Angaben. In ihren Fällen sahen Meyer und Emmerich z. B. Resistenzverminderung, Dózsa dagegen nicht.

Große Meinungsverschiedenheiten bestehen über die zytologischen Veränderungen des weißen Blutbildes. Auch hier wurden wie beim Verhalten des Tonus die entgegensätzlichsten Beobachtungen gemacht. Die einen Autoren, wie Lindbom, Meyer und Emmerich, fanden im Anfall Hyperleucozytose, die anderen, wie Widal, Abrami und Brissaud u. a. Leucopenie. Relative Lymphozytose konstatier-

ten z. B. Glässner und Pick, Lymphopenie hinwiederum Weinberg, Meyer und Emmerich, Lindbom. Landsteiner und Schellong führen diese gegensätzlichen Befunde auf mangelhafte oder fehlende Serienuntersuchungen des Blutbildes zurück.

Diese Lücke füllt Uchida aus (nach Schellong). Er nahm laufend Blutbildkontrollen bei 12 Hämoglobinurikern vor und gelangte auf Grund seiner Befunde zu folgendem Ergebnis:

1.) Zunächst oft auf die Kälteaussetzung geringe Lymphozytose.
2.) Mit dem Nachweis der Hämoglobinämie Leucopenie mit Rückgehen der Neutrophilen und großen Monozyten und Hyperlymphozytose.
3.) Hyperleucozytose mit Neutrophilie und relativer Lymphopenie, spätestens nach 2 Stunden seit Beginn des Anfalles.

Auch von Hoff und Kels liegen stündlich gemachte Reihenuntersuchungen des weißen Blutbildes vor, die sie an 2 Fällen vornahmen. Sie gelangen zu dem Ergebnis, daß 2 Phasen zu unterscheiden sind, die ineinander übergehen. Das erste Stadium zeichnet sich aus durch Temperatur- und Tonussteigerung, Hyperleucozytose mit Linksverschiebung, Abfallen der Lymphozyten- und Eosinophilenwerte. Das zweite zeigt rückläufigen Charakter bis zur Wiederherstellung des normalen zytologischen Verhältnisses mit Temperatur- und Blutdruckabsinken.

Risack findet bei einem Fall bei laufender stündlicher Kontrolle gegenüber von Hoff und Kels geringen Temperaturanstieg und spät einsetzende Tonussteigerung, sonst zytologisch eine Bestätigung des biphasischen Verlaufes. Auch bei abortiven Paroxysmen ohne klinisch manifestes Blutfarbstoffharnen war dasselbe Verhalten zu konstatieren.

In unserem Falle wurden eine große Anzahl von Blutbildern zu verschiedenen Zeiten und über die Spanne von 2 Jahren teils außerhalb, teils während der Anfälle und auch hernach angefertigt. Obwohl eine serienmäßige Kontrolle in den einzelnen Paroxysmen fehlt, darf aus den Befunden doch folgendes geschlossen werden:

Während der Anfälle deutliches Absinken der Erythrozytenzahlen und der prozentualen Hämoglobinwerte, geringe Hyperleucozytose mit mäßiger relativer Linksverschiebung und entsprechendem minimalen Absinken der Lymphozyten. Nach den Paroxysmen erfolgt ein langsames Ausgleichen der prozentualen zytologischen Zusammensetzung zur Norm hin. Die Erythrozyten und der Hämoglobinprozentsatz steigen relativ schnell an. Bei den meisten Präparaten ist das völlige Fehlen der Eosinophilen außerhalb und besonders während der Anfälle auffällig. Im Anfall fanden Uchida wie Meyer und Emmerich jedenfalls eine dauernde Verminderung der-

selben. Auch die übrigen Befunde unseres Falles zeigen eine deutliche Eosinopenie.

Therapeutisch wurden viele Vorschläge gemacht. Neben einer entsprechenden Prophylaxe gegen Kälteeinwirkung soll eine energische antisyphilitische Kur die meiste Aussicht auf Erfolg haben. Einen Behandlungseffekt sahen Roß und Weinberg, Matsuo, nicht dagegen z. B. Risack neben anderen.

In unserem Fall wurden mehrmals antiluetische Kuren mit Neosalvarsan und Spirobismol, Spirocidtabletten und Bismogenolinjektionen durchgeführt, doch mit negativem Erfolg. Auch blieben die Syphilisreaktionen dauernd positiv. Trotz unseres dauernden Bemühens gelang es bis jetzt nicht, das Erkältungsmoment durch Vermeidung der Arbeit im Freien während der Wintermonate auszuschalten.

Kumagai und Namba sind der Meinung, daß fortgesetzte Kuren schließlich Besserung erzielen. Sie fanden bei kombinierter Salvarsan- und Quecksilberbehandlung bei 14 Fällen in 10 vollständige Heilung (2 von den 14 waren nicht mehr nachzukontrollieren, 1 aus anderer Ursache inzwischen ad exitum gekommen, ein anderer noch in Behandlung).

Risack glaubt, daß „der durch konsequente antiluetische Kuren so spät einsetzende Besserungserfolg wohl darauf zurückzuführen sei, daß das Virus zwar bald geschädigt würde, daß aber die durch das Grundleiden der Lues einmal gesetzten Gefäßschäden zur Reparation viel länger brauchen".

Er, der dem Gefäßkrampf zur Auslösung der Paroxysmen ebenfalls ganz besondere Bedeutung beimißt, konnte durch subcutane Injektion von 1%iger Adrenalinsolutio und damit künstlicher Hervorrufung von Gefäßspasmen prompt Anfälle von Blutfarbstoffharnen erzielen. Umgekehrt gelang es durch das vasodilatatorische Papaverin, oral gegeben, die provozierten Paroxysmen zu koupieren, da dadurch die abnorme Gefäßreaktion ausgeschaltet war.

Zuvor wandte schon Chvostek mit demselben therapeutischen Effekt inhalatorisch Amylnitrit an.

Dózsa erreichte bei einem Fall mit positiver Wassermannreaktion neben einer gleichzeitigen spezifischen Therapie mit kombinierter Bismut-Neosalvarsankur mit steigend kälteren Hand- und Fußbädern und längerer Applikation bei monatelanger Durchführung, daß die Anfälle in größeren zeitlichen Abständen und mit geringerer Intensität sich folgten. Diese Desensibilisierung des Organismus nennt Ricaldoni „Vakzination gegen die Kälte". Die Wassermannreaktion war in diesem Falle bereits nach der ersten Kur negativ.

Von den vielen therapeutischen Vorschlägen seien noch erwähnt:

Injektionen von hypertonischen NaCl-Lösungen nach Bondy und Strisower zur Erythrozytenresistenzerhöhung, Kochsalzgaben per os nach Mohr, Thyreoidinverabreichung nach Montez Paraja. Pringsheim wandte Cholesterin an und zwar als 10%ige Aufschwemmung. Er nimmt an, daß das Cholesterin die Hämolyse hemmt, wie er das experimentell nachweisen konnte. Widal, Abrami und Brissaud empfehlen die Autoserotherapie, von der andere aber überhaupt keinen Effekt bemerkten. Glässner und Pick spritzten Pferdeserum, womit sie das Komplement zum Verschwinden bringen wollen. Nolf injizierte Propepton. Höglund versuchte, allerdings auch ohne jeden Erfolg, Röntgenbestrahlung der Milz.

H. Lotze teilte 1936 mit, daß er in einem Fall von schwerer paroxysmaler Hämoglobinurie mit starker Anämie durch intravenöse Injektionen von Vitamin C, steigend von Dosen zu 50 mg über 75 auf 100 mg (innerhalb von 26 Tagen rund 2500) nach anschließender Provocation die Anfälle nicht mehr auftreten sah. Nach dem Sistieren mit den Injektionen erfolgten nach Provocation wieder Paroxysmen und das spezifische Kältehämolysin war wieder nachzuweisen. In vitro ergab Zusatz eines Tropfens Cebion keine Hämolyse, während sie im Kontrollversuch prompt eintrat.

Schon aus der Fülle der gemachten therapeutischen Vorschläge läßt sich ersehen, daß es ein voll wirksames ursächliches wie symptomatisches Heilmittel nicht gibt.

Gliederung.

Nachdem eingangs der Arbeit zunächst die verschiedenen Arten anfallsweise auftretender Hämoglobinurien aufgezählt wurden, wurde anschließend die Geschichte, Ätiologie und Pathogenese der paroxysmalen Kältehämoglobinurie erläutert, ein typischer Fall dieser Erkrankung klinisch-chronologisch mitgeteilt, epikritisch betrachtet und das klinische Bild, die chemisch-mikroskopischen Untersuchungsbefunde etc. zusammengefaßt und mit den Ergebnissen der zugänglichen Literatur verglichen. Zuletzt wurde, nach Anführung der Behandlung und des Heileffektes in diesem Fall, eine kurze Darstellung der Therapie der Krankheit überhaupt gegeben.

Literaturangaben:

1) Bondy und Strisower: Wien. Arch. f. inn. Med., Bd. 2, S. 141, 1920.
2) Bürger, M.: Klin. Wochenschr., S. 555, 1924.
3) Burckhardt: Jahrb. f. Kinderheilk., S. 621, 1903.
4) Burmeister, J.: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 92, S. 19, 1921. — Ebenso Bd. 92, S. 134, 1921.
5) Chvostek, F.: Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Leipzig und Wien: Deuticke 1894. — Wien. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 44.
6) Donath und Landsteiner: Münch. Med. Wochenschr., S. 1590, 1904. — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 58, S. 173, 1906. — Erg. Hyg. 7, 1925.
7) Dôzsa, E.: Zeitschr. f. Urologie, Bd. 23, S. 687, 1929.
8) Dressler: Virchows Arch., Bd. 6, S. 264, 1854.
9) Ehrlich: Zeitschr. f. klin. Med., III, S. 383.
10) Enneking, J.: Klin. Wochenschr., Bd. 7, S. 2045, 1928.
11) Fischer, Ö.: Klin. Wochenschr. S. 2061, 1928.
12) Földes, S.: Jahrb. f. Kinderheilk. u. psych. Erzieh., Bd. 104, S. 392, 1924.
13) Glässner, K.: Mitteil. d. Volksgesundheitsamtes Wien, S. 134, 1931.
14) Glässner und Pick: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., Bd. 9, S. 581, 1911.
15) Grafe und Müller: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 59, 1908.
16) Hijmans van den Bergh, A. A.: Berl. klin. Wochenschr., Bd. 1, Nr. 27, Bd. 2, Nr. 35, 1909.
17) Höglund, G.: Ref. Zeitschr. f. Urologie, Bd. 23, S. 284, 1927.
18) Hoff: Erg. inn. Med., Bd. 33, S. 195, 1928.
19) Hoff und Kels: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 160, S. 177, 1928.
20) Idei, J.: Mitteil. d. med. Fak. d. Univ. Tokio, Bd. 16, S. 35, 1917.
21) Hannema, L. S. and Rytma, J. R.: Lancet 1922, Nr. 203, H. 24, S. 1217.
22) Kaznelson: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 138, S. 46, 1922.
23) Kumagai und Inoue: Dtsch. med. Wochenschr., S. 361, 1913.
24) Kumagai und Ito: Mitteil. d. med. Fak. d. Univ. Tokio, Bd. 16, S. 227, 1917.

25) Kumagai und Namba: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 156, S. 257, 1927.
26) Lindbom: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 79, S. 147, 1914.
27) Lotze, H.: Dtsch. med. Wochenschr., Bd. 15, S. 941, 1936.
28) Lüdke, H.: Dtsch. med. Wochenschr., Bd. 50, S. 103, 1924.
29) Matsuo: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 107, S. 335, 1912.
30) Meyer-Betz: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 100, S. 85, 1910; Bd. 103, S. 150.
31) Meyer, E.: Die paroxymale Hämoglobinurie. Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Ther. inn. Krankheit. Berlin u. Wien 1920.
32) Meyer, E. und Emmerich: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 96, S. 287, 1909.
33) Moro und Noda: Münch. med. Wochenschr., S. 545, 1909.
34) Müller, O.: Arch. f. klin. Med., Bd. 82, 1905.
35) Paul, Fr.: Wien. Arch. f. klin. Med., Bd. 7, S. 531, 1924.
36) Ponfick: Virchows Arch., Bd. 62, S. 273, 1874. — Berl. klin. Wochenschr., S. 389, 1883.
37) Popper: Österreich. Zeitschr. d. prakt. Heilk., S. 657, 1868.
38) Pringsheim: Münch. med. Wochenschr., S. 1757, 1912. — Zeitschr. f. klin. Med., S. 254, 1912.
39) Ricaldoni, R.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1924, Bd. 40, S. 966.
40) Risack, E.: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 111, S. 472, 1929.
41) Rosenbach: Berl. klin. Wochenschr., S. 132, 1880.
42) Salen, E. B.: Acta med. scand. Stockholm, Bd. 66, S. 566, 1927.
43) Schally: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 127, S. 697, 1935.
44) Scheel, O.: Norsk. Mag. Laegevidensk., S. 248, 1925.
45) Schellong, F.: Handb. d. Krankheit. d. Blutes u. d. blutbild. Org., herausgegeb. v. A. Schittenhelm, Berlin 1925, Bd. 2, S. 595. — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 34, S. 82, 1923.
46) Weinberg, Fr.: Münch. med. Wochenschr., Bd. 68, S. 422, 1921.
47) Widal, Abrami, Lermoyer: Presse méd., Bd. 29, S. 781, 1921.

Herrn Prof. Dr. med. Lueg, Bad-Nauheim, danke ich vielmals für die Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. med. Anthony, Gießen, für die freundliche Übernahme des Referates.

Lebenslauf.

Am 5. November 1911 wurde ich, Richard Heinrich Nicol, zu Erlangen in Bayern als Sohn des Kanzleisekretärs Paul Nicol und seiner Ehefrau Margarete, geb. Studtrucker, geboren. Ich besuchte von 1917 bis 1923 die Volksschule, anschließend 9 Jahre lang die Oberrealschule daselbst. Die Reifeprüfung bestand ich am 26. März 1931 an der gleichen Anstalt. 11 Semester lang studierte ich an der Universität in Erlangen. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 7. März 1934 und das medizinische Staatsexamen am 5. November 1936 an der Hochschule in Erlangen. Vom 1. Dezember 1936 bis 30. November 1937 leistete ich am Städt. Krankenhaus zu Bad Nauheim das praktische Jahr ab. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 1. Dezember 1937 vom bayrischen Kultusministerium in München. Zur Zeit bin ich als Vertreter eines Landarztes in Borken, Bezirk Kassel, tätig.

Borken, den 14. Dezember 1937. Heinrich Nicol.